

**Dental and Periodontal Treatment Need after
Dental Clearance Is Not Associated with the Outcome of
Induction Therapy in Patients with Acute Leukemia:
Results of a Retrospective Pilot Study**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. dent.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Lulzim Tulani
Geburtsdatum: 04.11.1990
Geburtsort: Shkoder (ALB)
angefertigt: an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Universitätsklinikum Leipzig
Betreuer: Prof. Dr. Dirk Ziebolz, M. Sc.

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 24.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis.....	ii
Abbildungsverzeichnis	ii
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Leukämien	2
1.2 Orale Erkrankungen	4
1.2.1 Mundschleimhauterkrankungen bei Leukämiepatienten	4
1.2.2 Parodontale Erkrankungen	6
1.2.2.1 Gingivitis.....	7
1.2.2.2 Parodontitis	8
1.2.3 Karies.....	10
1.3 Mundgesundheit bei Leukämiepatienten.....	11
1.4 Zielsetzung und Fragestellungen	13
2 Publikationsmanuskript.....	14
3 Zusammenfassung der Arbeit	22
4 Ausblick.....	25
5 Literaturverzeichnis.....	26
6 Wissenschaftliche Präsentation.....	31
7 Darstellung des eigenen Beitrags	32
8 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	34
9 Lebenslauf.....	35
10 Danksagung	36

Tabellenverzeichnis

1. Die Klassifikation der parodontalen Erkrankungen und Zustände	6
2. Orale Manifestationen und deren Management bei Leukämiepatienten.....	11

Abbildungsverzeichnis

1. Pathogenesemodell der Parodontitis	8
---	---

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AV	Attachmentverlust
BOP	engl.: Bleeding On Probing
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
DMF-T	engl.: D(decayed) M(missing) F(filled)-T(teeth)
DMS V	Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie
GR	Gingivarezession
PESA	engl.: Periodontal epithelium surface area
PISA	engl.: Periodontal inflamed surface area
PSI	engl.: Periodontal-Screening-Index
ST	Sondierungstiefen

1 Einleitung

Die akute Leukämie ist eine progressive Krankheit, die tödlich verlaufen kann, wenn sie nicht erfolgreich therapiert wird.¹ Eine Leukämieerkrankung ist durch eine Störung der Hämatopoese gekennzeichnet, was zu Panzytopenie (Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie) und somit zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und Blutungsneigung führen kann.^{1,8,9} Als Standardbehandlung der betroffenen Patienten gilt die Chemotherapie.² Durch den immunsuppressiven Effekt der Chemotherapie können zunehmend infektiöse Komplikationen auftreten, die eine Steigerung der Mortalität zur Folge haben können.³

Als eine der relevantesten Eintrittspforten für Bakterien ins Blut ist die Mundhöhle anzusehen, da insbesondere eine Parodontitis bzw. eine vergrößerte parodontale entzündete Oberfläche (periodontal inflamed surface area; PISA) das Bakteriämierisiko beeinflussen kann.^{4,6} Vor diesem Hintergrund scheint eine Sanierung potenzieller oraler Foci vor der Chemotherapie von besonderer Relevanz zu sein.^{5,6} So können die vorliegenden Mundhygiene- und Mundgesundheitsverhältnisse betroffener Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen müssen, von entscheidender Bedeutung für den Therapieverlauf sein und sind entsprechend als wichtig zu bewerten.⁷ Aus diesem Grund wird empfohlen, vor Beginn der Induktionstherapie eine zahnärztliche Vorbehandlung oraler Erkrankungen, die systemische Komplikationen verursachen könnten, vorzunehmen. Eine Verzögerung der notwendigen Krebstherapie aufgrund einer zahnärztlichen Vorbehandlung sollte jedoch möglichst vermieden werden.⁶ Dabei zählen die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und eine erhöhte Blutungsneigung zu den bedeutsamen Einschränkungen möglicher zahnärztlich-chirurgischer Interventionen vor Beginn der Induktionstherapie.^{5,10} Eine Umfrage unter Zahnärzten zeigte, dass eine zahnärztliche Rehabilitation der Parodontitis und dentaler bzw. kariöser Läsionen vor der erforderlichen Induktionstherapie von den meisten Zahnärzten empfohlen wird.¹¹ Entscheidungsanalysemodelle verdeutlichen im Weiteren, dass der Tod bei 0,18 % der Patienten durch eine zahnärztliche Behandlung vor einer Chemotherapie vermieden werden könnte und systemische Infektionen um etwa ein Drittel verringert würden.^{5,10} Klinische Daten, die diese Prognosen belegen, liegen bisher nicht vor. In einer vorliegenden Untersuchung wurde jedoch festgestellt, dass bei betroffenen Patienten orale Erkrankungen das Bakteriämierisiko moderat erhöhen.¹² Folglich könnten zahnärztliche Eingriffe, aber auch alltägliche Maßnahmen wie Zähneputzen

oder Interdentalraumpflege bei Patienten vor und während einer Chemotherapie ein erhöhtes Risiko für eine Bakteriämie darstellen.⁶ Ebenso kann eine radikale zahnärztliche Vorbehandlung, vornehmlich durch multiple Zahnextraktionen, nachfolgend zu einer potenziellen Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patienten führen.¹⁴ Dementsprechend scheint die tatsächliche klinische Auswirkung des Mundgesundheitszustands auf das Eintreten einer Bakteriämie oder infektiöser Komplikationen und das Therapieergebnis im Rahmen der Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie noch nicht ausreichend geklärt zu sein.

1.1 Leukämien

Die Leukämie ist eine maligne hämatologische Erkrankung der weißen Blutkörperchen im Blut und im Knochenmark, die mit einer abnormen Proliferation oder einer vermehrten Funktion der Leukozyten einhergeht.¹⁵ Eine fehlerhafte Reifung der leukozytischen Vorläuferzellen hat die Ansammlung dieser Zellen im Knochenmark zur Folge, welche die hämatopoetischen Stammzellen unterdrücken.¹⁶ Da die Anzahl der bösartigen weißen Blutkörperchen im Knochenmark steigt, gelangen diese schneller in den Blutkreislauf. Trotz einer Erhöhung der Zahl der weißen Blutkörperchen sind die leukämischen Leukozyten nicht funktionsfähig. Der daraus resultierende Mangel an funktionellen Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten ist für das Auftreten von Immunschwäche, Anämie und Thrombozytopenie verantwortlich.¹⁶

Leukämien können in jedem Alter auftreten, vom Neugeborenen bis zum alten Menschen.¹⁹ Sie werden in vier Hauptformen unterteilt: akut myeloische (AML), akut lymphatische (ALL), chronisch myeloische (CML) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL).^{17,18} Die häufigste Form ist die CLL mit etwa 38 % der Fälle, gefolgt von der AML mit etwa 23 % der Fälle.²⁰ In Deutschland wurde im Jahr 2016 bei ca. 13.900 Personen eine Leukämie diagnostiziert. Bei 60 % der Fälle lag eine chronische und bei 40 % eine akute Form der Leukämie vor; 4 % aller Betroffenen waren unter 15 Jahre alt.¹⁹ Die Leukämie macht bei Frauen ca. 2,7 % und bei Männern 3,1 % aller Tumorerkrankungen aus.²⁰

Bei der akuten Leukämie treten die Symptome plötzlich auf und können unbehandelt rasch zu einem tödlichen Verlauf führen.¹⁶ Die klinischen Symptome der akuten Leukämie sind vielfältig und unspezifisch. Typische Krankheitsbilder stellen Abgeschlagenheit, Hämorrhagie, Infektionen und Fieber dar, die auf Anämie,

Thrombozytopenie und Leukopenie zurückzuführen sind. Blässe, Müdigkeit und Dyspnoe sind weitere übliche Symptome. Die leukämischen Zellen infiltrieren zudem verschiedene Gewebe, wie die Leber (Hepatomegalie), die Niere (Splenomegalie), die Haut (leukämische Cutis), die Lymphknoten (Lymphadenopathie), die Knochen (Knochenschmerzen), die Gingiva und das zentrale Nervensystem, was ortsständig eine Vielfalt an Symptomen verursachen kann.^{1,21,23,34} Entsprechend sind auch Manifestationen der Leukämie in der Mundhöhle zu beobachten, vorzugsweise im Bereich der Gingiva und (Mund-) Schleimhaut.^{6,22} Zudem treten folgende orale Symptome gehäuft auf: eine helle Schleimhaut, verzögerte Wundheilung, Blutungen, atypische oder wiederkehrende Candidiasis, wiederkehrende Herpesinfektionen und Wucherungen der Mundschleimhaut.²² Während einer antineoplastischen Behandlung (Chemotherapie) ist zudem die Mukositis eine der häufigsten Komplikationen.^{6,24}

Die Standarddiagnostik zur Abklärung einer Leukämie beinhaltet Blut- und Knochenmarkuntersuchungen zur Verifizierung einer bösartigen Veränderung.²³ Hierfür werden im Blutbild neben Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten im Speziellen die Erythrozyten untersucht, da diese Blutparameter für die Therapieauswahl entscheidend sind.²³ Dabei zeigen sich stark differierende Befunde hinsichtlich der Zahl der Leukozyten; so kann bei Leukämien die Zahl der Leukozyten erhöht, durchschnittlich oder auch erniedrigt sein. Anders sieht es bei Erythrozyten und Thrombozyten aus, deren Anzahl in den meisten Fällen verringert ist. Dieser Zustand wird als Erythropenie bzw. Thrombopenie bezeichnet. Die Veränderungen der genannten Blutparameter genügen jedoch nicht für eine genaue Diagnose einer Leukämie.^{23,24} Aus diesem Grund wird vor Beginn der Induktionstherapie in der Regel eine Knochenmarkbiopsie und -analyse durchgeführt, um die Art der Leukämie spezifisch zu identifizieren, da diese für die spätere Therapieauswahl entscheidend ist.^{21,23–25} Zudem ermöglicht die Immunphänotypisierung die sichere Zuordnung einer bestimmten hämatologischen Linie sowie die Charakterisierung des leukämie-assoziierten Immunphänotyps als Basis für spätere Verlaufsuntersuchungen.^{25,26} Die Typisierung erfolgt normalerweise in der hämatologischen Diagnostik anhand einer Durchflusszytometrie mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern.^{25,26}

Die Behandlung der Leukämie hängt von der Art und dem Subtyp der Krankheit sowie den Risikofaktoren und dem Alter des Patienten ab. Die Standardtherapie ist die Chemotherapie.²⁷ Diese besteht aus der Induktionstherapie, der Konsolidierungstherapie und der Erhaltungstherapie bei Patienten mit ALL.²⁷ Die

Induktionstherapie ist die intensive beginnende Phase der Chemotherapie, in der die fehlerhaften Blutzellen zerstört werden und dadurch eine komplette Remission erreicht wird.²⁷ Diese wird in abwechselnden Behandlungsphasen und -pausen, sogenannten Therapiezyklen, durchgeführt. In einem Zyklus werden mehrere zellteilungshemmende Medikamente, sogenannte Zytostatika, mit verschiedenen Wirkungen in Kombination verabreicht.^{25,27} Während dieser Phase wird der Patient stationär behandelt. Die Chemotherapie kann mit oder ohne unterstützende Bestrahlungstherapie stattfinden^{6,25} und sollte ohne große Verzögerung begonnen werden, da sich die Prognose bei einer Therapieverzögerung von fünf Tagen erheblich verschlechtern kann.^{25,28} Sollte durch die konservative Therapie keine Remission erreicht werden, erfolgt anschließend in indizierten Fällen eine Stammzelltransplantation, sodass insgesamt von einem langen, ggf. dauerhaften Zeitraum der Immunsuppression ausgegangen werden muss.²³

1.2 Orale Erkrankungen

Die orale Gesundheit kann durch unterschiedliche Formen von Erkrankungen beeinträchtigt werden. Am häufigsten treten Karies und parodontale Erkrankungen auf, wie Gingivitis und Parodontitis. Darüber hinaus kann die Mundgesundheit u. a. durch orale Karzinome, orale Läsionen (Mundschleimhautveränderungen), Speicheldrüsenerkrankungen sowie orofaziale Schmerzen negativ beeinflusst werden.²⁹ Im Folgenden werden Mundschleimhauterkrankungen bei Leukämiepatienten, parodontale Erkrankungen und Karies näher beschrieben.

1.2.1 Mundschleimhauterkrankungen bei Leukämiepatienten

Das Spektrum der Ursachen, die zu Veränderungen der Mundschleimhaut führen, ist breit und umfasst Infektionen mit Bakterien sowie Pilzen und/oder Viren, physikalische und thermische Faktoren, Veränderungen des Immunsystems, systemische Erkrankungen, Neoplasien, Traumata und andere Faktoren.³⁰

Die AML manifestiert sich häufig mit oralen Symptomen.^{6,34} Da während der Chemotherapie zudem das Immunsystem geschwächt ist, kommt es zu einer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts der Mundflora.^{31,32} Somit können weitere vielschichtige orale Komplikationen auftreten.⁶

Um die Vielzahl der oralen Symptome / Manifestationen der Leukämie zu klassifizieren, unterteilten Orbak und Orbak (1997) diese entsprechend ihren Ursachen in drei Gruppen:²² a) primäre Läsionen kommen durch direkte Infiltration von malignen Zellen in Mundschleimhaut und Knochen zustande; b) sekundäre Läsionen werden durch die Panzytopenie (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie) verursacht; c) tertiäre Läsionen entstehen durch die Behandlungstherapie der Leukämie.²²

Wenn die leukämischen Zellen das Gewebe infiltrieren und zu hämatologischen Veränderungen führen, kommt es häufig zu Schwellungen der Gingiva. Das Anschwellen der Interdentaltapillen und die Verdickung des marginalen Gingivarandes bezeichnet man als Gingivawucherung.³¹ Dies ist ein initiales Symptom der AML.^{33,34} Außerdem kann diese von einer unzureichenden Mundhygiene oder von Medikamenten (wie z.B. Antihypertensiva, Immunsuppressiva) beeinflusst werden.³¹ Die Neutropenie oder eine gingivale direkte Infiltration der leukämischen Zellen kann zusätzlich orale Ulzerationen hervorrufen.³⁴ Diese können aber auch gleichzeitig von thermischen, chemischen und mechanischen Reizen verursacht werden.³⁵

Aufgrund der Neutropenie besteht bei Leukämiepatienten die Notwendigkeit einer Immunsuppression, weshalb diese Patienten hoch gefährdet sind, eine bakterielle, virale oder mykotische Infektion zu erleiden.³⁰ Bakterielle Mundschleimhautinfektionen können jedoch auch Patienten mit und ohne Immunschwäche betreffen. Die am häufigsten auftretenden Bakterien sind grampositive aerobe Kokken, wie *Staphylokokken*, *Streptokokken*, sowie anaerobe *Aktinomyzeten* und *Fusobakterien*.³¹ Die klinischen Manifestationen sind lokale Blutung und auch die Entzündungssymptome Calor, Rubor, Dolor, Tumor und Functio laesa.^{31,35,36} Die meisten allgemeinen Virusinfektionen sind *Herpes-Simplex-Virus Typ 1 (HSV-1)* und *2 (HSV-2)* sowie das *Varizella-Zoster-Virus*. Die Primärinfektion verläuft in der Regel asymptomatisch, kann sich aber auch als schwere Gingivostomatitis manifestieren, bei der die Gingiva schmerzhaft entzündet und ulzeriert ist.³⁵⁻³⁷ Das *Varizella-Zoster-Virus* nimmt insgesamt eine wichtige Rolle bei Leukämiepatienten ein, da dieses einen schweren Krankheitsverlauf nach sich ziehen kann.³⁸

Die Infektion durch *Candida albicans* ist die überwiegend vorkommende mykotische Entzündung der Mundschleimhaut und oft mit einer gestörten Immunantwort des Wirts assoziiert. Sie wird durch Immunschwäche, Hyposalivation, Rauchen, Kortikosteroidbehandlung oder den Einsatz von Antibiotika beeinflusst. Die Candidose wird normalerweise nicht in der Gingiva gesunder Personen beobachtet.^{36,39} Eine

Chemotherapie kann orale Candidosen bei 15–60 % der Krebspatienten verursachen.⁴⁰ Weißliche und abwischbare Beläge, die auf geröteter Mundschleimhaut vorkommen, sind das klinische Zeichen einer Candidose. Treten Candidainfektionen auf, so soll eine allgemeinärztliche Untersuchung durchgeführt werden, da diese im Zusammenhang mit anderen systemischen Erkrankungen stehen können.³²

1.2.2 Parodontale Erkrankungen

Parodontale Erkrankungen sind Erkrankungen des Zahnhalteapparats, wie die Gingivitis und Parodontitis.⁴¹ Diese resultieren aus komplexen Interaktionen zwischen dem Biofilm, auch als Plaque bezeichnet, und der entzündlichen Immunreaktion.⁴¹ Im Jahr 2018 wurden parodontale Erkrankungen und Zustände neu klassifiziert (Tab. 1).⁴²

Tabelle 1: Die Klassifikation der parodontalen Erkrankungen und Zustände [modifiziert nach Caton et al., 2018]⁴²

Parodontale Erkrankungen und Zustände										
Parodontale Gesundheit, Gingivale Erkrankungen			Parodontitis			Andere das Parodont betreffende Zustände				
para-dontale Gesundheit und gingivale Gesundheit	Gingi-vitis: Biofilm-induziert	Gingiva-le Erkrankungen: Nicht-Biofilm-induziert	nekrotisierende para-dontale Erkrankungen	Para-dontitis	Para-dontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung	Systemische Erkrankungen und Zustände mit Einfluss auf Parodontium	para-dontale Abszesse und Endo-Paro-Läsionen	muko-gin-givale Deformitäten und Zustände	trauma-tische okklu-sale Kräfte	Zahn- und Zahn-ersatz-bezogene Faktoren

Das erste Anzeichen einer Gingivitis ist nach der neuen Klassifizierung das Bluten auf Sondieren (Bleeding on Probing: BOP). Gingivale Erkrankungen werden in zwei Hauptgruppen entsprechend einer oder keiner Biofilmbeteiligung eingeteilt (siehe Tab. 1).⁴²

Bei der Parodontitis ist die Diagnosestellung hingegen komplexer und durch ein Staging-Grading-Matrix-Modell strukturiert.⁴² Das Staging unterteilt die Parodontitis in vier Stadien (Stadium I bis IV) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sowie der Komplexität der Erkrankungstherapie. Diese werden über den klinischen Attachmentverlust (AV) und radiologischen Knochenabbau sowie weitere parodontale Befunde, unter anderem wie Sondierungstiefe (ST) und Furkationsbefunde, ermittelt.

Das Grading liefert zusätzliche Informationen zum Progressionsrisiko der Parodontitis, z. B. durch Rauchen oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus.⁴² Mit der komplexen Matrix aus den erfassten Befunden kann eine möglichst individualisierte Diagnose mit nachfolgender Therapie abgeleitet werden.⁴³ Im Folgenden werden Gingivitis und Parodontitis näher erläutert.

1.2.2.1 Gingivitis

Die Gingivitis ist eine entzündliche Veränderung der Gingiva ohne Verlust des darunterliegenden Alveolarknochens.²⁹ Gingivale Erkrankungen umfassen eine Gruppe von verschiedenen Krankheitsentitäten. Wie oben beschrieben, werden diese in zwei Gruppen unterteilt: a) biofilm-induzierte und b) nicht-biofilm-induzierte Gingivitis.⁴² Die Einteilung biofilm-induzierter Gingivitiden basiert auf dem Vorhandensein von Biofilm und begleitenden / modulierenden lokalen oder systemischen (Risiko-)Faktoren, die das Ausmaß der Erkrankung der Gingiva beeinflussen können. Diese Gruppe von gingivalen Erkrankungen ist sehr weit verbreitet.³⁵ Die klinischen Merkmale spiegeln die Entzündungs- und Immunreaktionen der Wirt auf die Biofilmmakkumulation an der Zahnoberfläche wider. Zu den klinischen Merkmalen gehören Rötung, Schwellung und Bluten auf Sondieren (BOP positiv). Andere Faktoren wie Systemerkrankungen, Hormone, Genetik, Medikamente, Rauchen und Hyposalivation können die Anzeichen und die Symptome der Krankheit beeinflussen.³⁶

Gingivale Entzündungen, die nicht durch Biofilm verursacht werden, kommen seltener vor und sind von der basal auftretenden biofilm-assoziierten Gingivitis zu differenzieren.^{35,44} Zu den häufigsten gingivalen Läsionen zählen der Lichen planus, Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Erythema multiforme und Lupus erythematodes.³⁶ Zu den Ursachen einer nicht-biofilm-induzierten Gingivitis gehören u.a. spezifische Infektionen, Neoplasien, genetische Faktoren und endokrinologische Erkrankungen.⁴² Traumatisches Zähneputzen und allergische Reaktionen auf Medikamente sind weitere mögliche Auslöser.^{35,42} In der neuen Klassifikation werden entzündliche gingivale Veränderungen im Zusammenhang mit einer Leukämie der Gruppe der nicht-biofilm-induzierten Gingivitis zugeordnet.⁴³ Somit kann der Zahnhalteapparat unabhängig von einer durch biofilm-induzierten Gingivitis entzündlich beeinflusst werden.⁴⁵

Die Gingivitis kann in jedem Alter auftreten und ist eine reversible Erkrankung. Bleibt diese jedoch unbehandelt, kann eine Parodontitis daraus resultieren.⁴¹

1.2.2.2 Parodontitis

Die Parodontitis ist eine chronische, multifaktoriell entzündliche Erkrankung, die mit dysbiotischen Biofilmen assoziiert und durch eine fortschreitende Zerstörung des Zahnhalteapparates gekennzeichnet ist.⁴⁶ Nach der Fünften Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V) lag bei 52 % der jungen Erwachsenen (35- bis 44-Jährige) eine Parodontitis vor; 83,5 % davon litten unter einer moderaten bzw. 16,5 % unter einer schweren Parodontitis. In der Patientengruppe der jüngeren Senioren (65- bis 75-Jährige) wurde bei 65 % eine Parodontitis festgestellt.⁴⁷ Hiervon waren 68,9 % von einer moderaten Form und 31,1 % von einer schweren Form der Parodontitis betroffen.⁴⁷

Die Hauptursache der Parodontitis ist das Vorhandensein von Mikroorganismen in dysbiotischen subgingivalen Biofilmen, die als potenziell parodontal-pathogen eingestuft werden.^{46,48,49} Die Bakterien, die stark pathogen auf das Gewebe reagieren, sind vornehmlich gramnegative Bakterienarten, die zur anaeroben oder fakultativ anaeroben Bakterienspezies gehören, beispielsweise *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*.^{49–51} Diese Bakterien sind u.a. durch unterschiedliche Virulenzfaktoren gekennzeichnet.^{51,52}

Dabei besteht zwischen dem potenziell pathogenen Biofilm und der Immunantwort des Wirtes eine komplexe Wechselwirkung. Genetische und epigenetische sowie exogene (z. B. Rauchen und Medikamente) und endogene Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus und Hyposalivation) können das Auftreten einer Parodontitis beeinflussen (Abb. 1).⁴¹ Bei ausbleibender Therapie und Fortschreiten der Erkrankung resultiert ein Attachmentverlust (AV), der nachfolgend eine Zahnlockerung bis hin zum Zahnverlust zur Folge haben kann.^{51,52} Abbildung 1 gibt einen Überblick über die komplexe Pathogenese der Gingivitis und der Parodontitis.

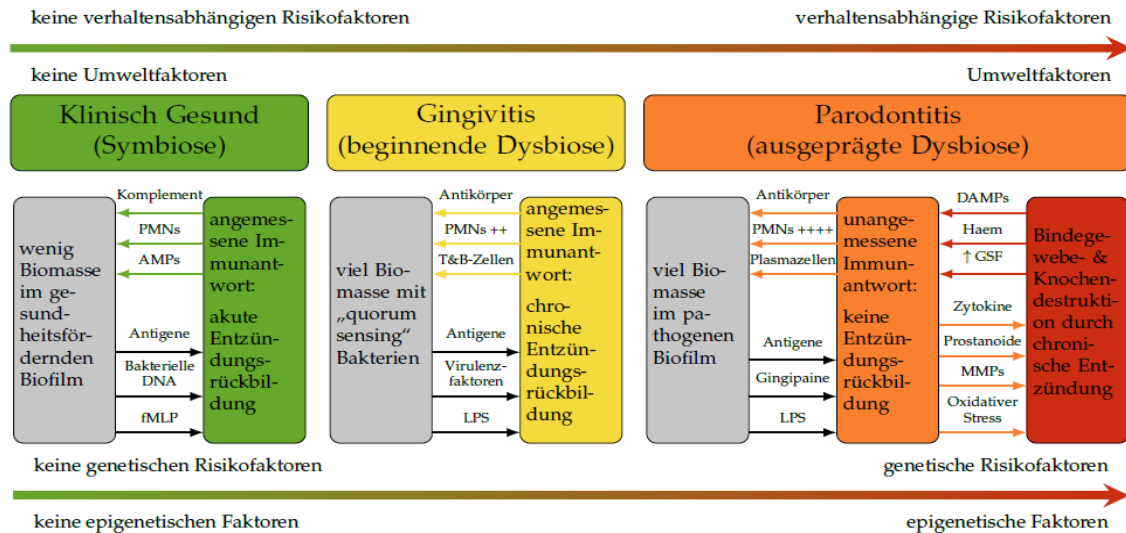


Abbildung 1: Pathogenesemodell der Parodontitis (modifiziert nach Meyle und Chapple, 2015)⁴¹

(AMP, Antimikrobielle Peptide; DAMP, Damage-Associated Molecular Pattern; fMLP, N-formyl-L-Leucin-Methionyl-L-Phenylalanin; GSF, Gingivale Sulkusflüssigkeit; LPS, Lipopolysaccharide; MMP, Matrix-Metalloproteinasen; PMN, Polymorphkernigeneutrophile Granulozyten)

Im parodontal gesunden Wirt finden symbiotische Interaktionen zwischen diesem und Mikroorganismen im Biofilm statt, die im Gleichgewicht liegen. Wenn sich der Biofilm vermehrt, wie es bei unzureichender Mundhygiene der Fall ist, entwickelt sich ein günstiges Umfeld für *Fusobakterien* und u.a. *Porphyromonas gingivalis*, was zu einer Zunahme dieser führt. Diese verursachen Gingivitiden, indem sie eine starke Wirtsantwort hervorrufen. Gingivitiden sind somit mit einer beginnenden Dysbiose vergesellschaftet und reversibel.⁴¹ Breiten sich die Entzündung und die Etablierung des Biofilms weiter aus (etablierte Dysbiose), kommt es zu einer Überreaktion der Wirtsantwort. Überschüssige Zytokine, oxidativer Stress und Matrix-Metallproteinasen werden produziert, die eine Gewebeschädigung des Zahnhalteapparates bewirken. Die Folge dieser ist Gewebeverlust (Weich- und Hartgewebe).⁴¹

Um eine Parodontitis zu diagnostizieren, werden nach der Staging-Grading-Matrix verschiedene klinische Parameter zur umfangreichen parodontalen Befunderhebung eingesetzt. Das Staging umfasst: Anamnese, Periodontal-Screening-Index (PSI), Erhebung der Sondierungstiefen (ST) und des klinischen AV sowie radiologisch bewerteten Verlust des Alveolarknochens.^{42,46,53} Der PSI wird in Sextanten angegeben und gibt die parodontale Behandlungsbedürftigkeit wieder.⁴³ ST von etwa $\geq 3,5$ mm in mindestens zwei Sextanten weisen demnach auf einen parodontalen Behandlungsbedarf hin.⁵⁴

Neben den beschriebenen klinischen parodontalen Parametern spiegelt die sogenannte *Periodontal inflamed surface area* (PISA) die (Entzündungs-)Oberfläche des blutenden Taschenepithels in Quadratmillimetern (mm²) wider.⁵³ Ermittelt wird die PISA durch eine komplexe Erfassung von ST, Gingivarezession (GR) und BOP.^{48,53,55} ST und GR werden an jedem Zahn gemessen und ergeben die parodontal epitheliale Fläche (PESA – *periodontal epithelial surface area*); PESA besteht aus der Wurzeloberfläche (mm²), die von dem Taschenepithel bedeckt gedeckt ist. Die PESA wird dann mit dem erfassten BOP multipliziert und es resultiert die PISA für jeden Zahn. Die Summe aller PISA-Werte zeigt die gesamte parodontal-entzündete Oberfläche eines Patienten an.^{48,53,55} Wenn der PISA-Wert > 130,33 mm² beträgt, kann vom Vorliegen einer Parodontitis ausgegangen werden.⁵³ Da die Parodontitis einen hohen Einfluss auf das Bakteriämierisiko hat – erstens durch mehr Bakterien und zweitens durch Permeabilitätssteigerung des Saumepithels – spielt diese eine wichtige Rolle bei Leukämiepatienten.⁶ Außerdem kann bei diesen Patienten die Bakteriämie beim Essen und Zähneputzen stärker ausgeprägt sein.⁶

1.2.3 Karies

Karies ist eine multifaktorielle Krankheit und der Hauptgrund für frühzeitigen Zahnverlust.^{29,56} Nach der DMS V weisen junge Erwachsene (35- bis 44-Jährige) eine Karieserfahrung von 11,2 Zähnen auf (DMF-T; *decayed / missing / filled teeth*), jüngere Senioren (65- bis 75-Jährige) von 17,7 Zähnen.⁴⁷

Karies wird durch das gleichzeitige Zusammenwirken verschiedener Faktoren wie Nahrungszucker, Biofilm und Wirt innerhalb des Mundraumes verursacht.⁵⁶ Der Kariesprozess beinhaltet abwechselnde Phasen der De- und Remineralisierung und wird durch das Gleichgewicht dieser Prozesse im Laufe der Zeit gesteuert.²⁹ Verschiedene kariespathogene Bakterien, wie *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* und *Lactobazillen* sind im Biofilm an den Zahnoberflächen organisiert und können bei niedrigem pH-Wert niedermolekulare Kohlenhydrate zu Säuren verstoffwechseln.⁵⁶ Diese Säuren verursachen einen Abfall des lokalen pH-Wertes des Speichels (pH 4,5–5,5) unter den physiologischen pH-Wert (pH 7,0).⁵⁶ Dies führt zur Demineralisierung der Zahnhartsubstanz.^{56,58} Zusätzlich wird die Demineralisierung durch unzureichende Mundhygiene.⁵⁶ Die Pufferkapazität des Speichels bewirkt die Neutralisation der gebildeten Säuren, wodurch die Demineralisierung zum Stillstand kommt und die Remineralisierung des Zahnschmelzes erfolgt.⁵⁸

Die Speichelfließrate, die Senkung des pH-Wertes des Speichels (unter pH 6,5) und Mundschleimhautentzündungen, die eine Aufrechterhaltung der Mundhygiene bei Chemotherapie erschweren, können wichtige Faktoren für eine erhöhte Kariesprävalenz bei Kindern mit Leukämie sein.⁵⁹

1.3 Mundgesundheitszustand bei Leukämiepatienten

Mundhygiene wird als wichtiger Faktor der allgemeinen Gesundheit angesehen.⁶⁰ Diese wird normalerweise durch eine Kombination aus adäquater persönlicher Mundhygiene und regelmäßiger professioneller Betreuung (Kontrolle, Motivation und Instruktion, professionelle Zahnreinigung) erreicht.⁶¹

In einer Studie von Stafford et al. (1980) wurde festgestellt, dass ca. 65 % der Patienten mit akuter und 30 % der Patienten mit chronischer Leukämie ein signifikantes Parodontitisrisiko aufwiesen.⁶² Eine Studie von Busjan et al.⁶³ ergab eine hohe Anzahl an oralen Erkrankungen, wie gingivale Hyperplasien, Parodontitis und Karies, vor allem bei Patienten mit AML. Aus diesem Grund sollten Leukämiepatienten vor Beginn der Chemotherapie zahnärztlich untersucht werden, um den Mundgesundheitszustand und die -hygieneverhältnisse zu überprüfen und diese gegebenenfalls behandlungsorientiert zu rehabilitieren.⁶³ Elad et al. (2008)¹⁰ empfehlen eine zahnärztliche Behandlung vor der Chemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation.¹⁰ Findet eine zahnärztliche Vorbehandlung nicht statt, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit an einer dentalen Infektion zu versterben um 0,18 %.¹⁰ Um das Risiko von systemischen Infektionen und einer Bakteriämie oraler Herkunft zu verringern, sollte sich die zahnärztliche Therapie von Leukämiepatienten auf die lokale Kontrolle der Gingivablutungen und die Prävention von oralen Infektionen fokussieren („*Fokussanierung*“).^{6,34} Zudem empfehlen Elad et al. (2015),⁵ dass der Zahnarzt potenzielle Traumaquellen der Mukosa beseitigt, wie insuffizienten Zahnersatz und Zahnstein. Dazu sollten nicht-erhaltungsfähige Zähne extrahiert werden. Restaurierbare Zähne sollten behandelt werden, jedoch nur, wenn der Beginn der Chemotherapie nicht negativ beeinträchtigt wird.⁵ Aufgrund des geschwächten Immunsystems sollte die Mundgesundheit (Mundhygiene, Verwendung von Fluorid und nicht-kariogene Ernährung) während einer Chemotherapie eine wichtige Rolle einnehmen.^{5,34}

In der folgenden Tabelle 2 werden die oralen Manifestationen und deren Management bei Leukämiepatienten aufgelistet.³⁴

Tabelle 2: *Orale Manifestationen und deren Management bei Leukämiepatienten [modifiziert nach Francisconi et al.]³⁴*

Orale Manifestationen	Management
Gingivale Schwellungen	sanfte Zahnbürste für das Zähneputzen
	Mundspülung zwei Mal täglich mit Chlorhexidine 0.12%
Orale Ulzerationen	Fluocinonide Gel (0.05%) vier Mal am Tag auftragen
	antibiotische Therapie für das Verhindern einer bakteriellen Infektion
	Biopsie wenn Notwendig
Gingivale Blutung	sanfte Zahnbürste für das Zähneputzen
	antifibrinolytische Mundspülung
Orale, dentale und parodontale Infektionen	Besetzung der oralen Infektionen (z.B. PA-Behandlung, Zahnentfernung)
	Mundspülung zwei Mal täglich mit Chlorhexidine 0.12%
	antibiotische, antivirale and antimykotische Therapie um dementsprechende Infektionen zu verhindern
	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor wird als Adjuvans verabreicht

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Pilotstudie sollte festgestellt werden, ob der zahnärztliche (dentale / parodontale) Behandlungsbedarf sowie die PISA nach einer zuvor durchgeführten zahnärztlichen Behandlung das medizinische Ergebnis und den Verlauf einer Induktions-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie beeinflussen.

Hypothese: Es wurde vermutet, dass der zahnärztliche Behandlungsbedarf nach erfolgter „*Fokussanierung*“ das Therapieergebnis und die Mortalität der Leukämiepatienten nicht beeinflusst.

2 Publikationsmanuskript

Gerhard Schmalz^{1*}, **Lulzim Tulani**^{1*}, Rilana Busjan¹, Rainer Haak¹, Tanja Kottmann², Lorenz Trümper³, Justin Hasenkamp³, Dirk Ziebolz¹

Dental and Periodontal Treatment Need after Dental Clearance Is Not Associated with the Outcome of Induction Therapy in Patients with Acute Leukemia: Results of a Retrospective Pilot Study.

Advances in Hematology, vol. 2020, Article ID 6710906, 7 pages, 2020.
<https://doi.org/10.1155/2020/6710906>.

Impact Factor: 0,00

[*geteilte Erstautorenschaft]

Research Article

Dental and Periodontal Treatment Need after Dental Clearance Is Not Associated with the Outcome of Induction Therapy in Patients with Acute Leukemia: Results of a Retrospective Pilot Study

Gerhard Schmalz,¹ Lulzim Tulani,¹ Rilana Busjan,¹ Rainer Haak,¹ Tanja Kottmann,² Lorenz Trümper,³ Justin Hasenkamp,³ and Dirk Ziebolz ¹

¹Dept. of Cariology, Endodontology and Periodontology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

²Clinical Research Organization, Hamm, Germany

³Clinic for Hematology and Medical Oncology, University Medical Center Goettingen, Göttingen, Germany

Correspondence should be addressed to Dirk Ziebolz; dirk.ziebolz@medizin.uni-leipzig.de

Received 27 February 2020; Accepted 2 April 2020; Published 21 April 2020

Academic Editor: Elvira Grandone

Copyright © 2020 Gerhard Schmalz et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

This retrospective pilot study aimed to detect whether remaining dental/periodontal treatment need and periodontal inflammation after dental clearance would be associated with the initial therapy outcome of adult patients with acute leukemia undergoing induction chemotherapy. Different parameters were assessed from the patients' records: initial blood parameters, blood parameters during initial chemotherapy, leukemia/therapy related complaints, duration of fever, microbiological findings (blood and urine), as well as patients' survival. Dental treatment need was defined as the presence of at least one carious tooth; periodontal treatment need was determined by the presence of probing depth ≥ 3.5 mm in at least two sextants. To reflect periodontal inflammation, the periodontal inflamed surface area (PISA) was applied. Thirty-nine patients were included. A dental treatment need of 75% and periodontal treatment need of 76% as well as an average PISA of 153.18 ± 158.09 were found. Only two associations were detected: periodontal treatment need was associated with thrombocyte count after 7 days ($p = 0.03$), and PISA was associated with erythrocyte count three days after induction of therapy ($p = 0.01$). It can be concluded that remaining dental and periodontal treatment need as well as periodontal inflammation after dental clearance is not associated with the outcome of induction therapy in adult patients with acute leukemia.

1. Introduction

Acute leukemia is a highly progressive and severe disease which takes a fatal course if no appropriate treatment is applied [1]. Thereby, induction chemotherapy is still the standard therapy for the majority of affected patients [2]. Although this therapeutic intervention is often the only chance to save patients' life, infectious complications caused by the immunosuppressive effect of chemotherapy are a major problem, leading to increased mortality [3]. As one potential entry point of bacteria in the blood, the oral cavity and related infectious diseases are of relevance as an important source of bacteraemia

[4]. In consequence, the dental clearance prior to chemotherapy is a regular recommendation [5, 6]. This is supported by the fact that especially invasive oral treatment measures of patients undergoing chemotherapy can cause serious consequences [7]. Several considerations must be made in this context. The underlying leukemic disease can often lead to the affection of haematopoiesis, resulting in pancytopenia (anaemia, granulocytopenia, and thrombocytopenia) and thus to increased susceptibility to infections and increased bleeding tendency [1, 8, 9]. Furthermore, a delay in anticancer therapy caused by dental rehabilitation should be avoided [6]. These factors are important limitations of possible dental surgical

interventions before the onset of induction chemotherapy. Thus, dental clearance is often primarily restricted to the elimination of dental foci with an increased risk of causing systemic complications [5, 10].

An available decision analysis model showed that additional death of 0.18% of patients can be avoided by dental treatment prior to chemotherapy, and a reduction in systemic infections by approximately one-third might be achievable [5, 10]. However, the clinical data supporting these findings are rare, especially regarding the effect of remaining treatment need after dental clearance. Recent examinations showed that, on the one hand, oral diseases might show a limited increase in the risk of bacteraemia in these patients [11]. On the other hand, it has been found that poor oral health had no influence on the outcome of induction therapy [12]. Accordingly, the real clinical impact of oral health situation on infectious complications and therapy outcome seems not clarified. In this context, increased risk during dental procedures in patients before chemotherapy [6] and a potential reduction of patients' quality of life by radical dental rehabilitation (e.g., numerous tooth extractions) [13] must be considered in the dental care of these patients.

The current pilot study was performed to detect whether a remaining treatment need (dental and periodontal) as well as periodontal inflamed surface area (PISA) after a previously performed dental clearance would affect the outcome of induction chemotherapy in adult patients with acute leukemia. It was hypothesized that remaining treatment need and periodontal inflammation after dental clearance would not affect therapy outcome and mortality.

2. Materials and Methods

2.1. Study design. The current examination was performed as a retrospective, observational pilot study and has been reviewed and approved by the Ethics Committee of the University Medical Center Goettingen, Germany (No. 30/1/14). All Patients provided their written informed consent for participation in the current study. All participants were already part of a cross-sectional evaluation of oral health and microbiological parameters in adult patients suffering from newly diagnosed acute leukemia. Accordingly, general oral health parameters and microbiological findings have already been published before [14].

2.2. Patients. Between January 2015 and April 2015, hospitalized patients suffering from acute leukemia in the Clinic of Hematology and Oncology of the University Medical Center Goettingen to receive induction chemotherapy were recruited. The assessment of clinical oral parameters was performed by one experienced dentist in course of the previous cross-sectional study [14]. Out of these patients, the participants for this retrospective analysis were selected using specific inclusion and exclusion criteria. Accordingly, a mandatory condition for participation in the current study was a history of induction chemotherapy because of acute leukemia in the Clinic of Hematology and Oncology of the University Medical Center Goettingen. Before the onset of

chemotherapy, a dental clearance of potential infectious dental foci was performed by the dentist of included patients. Thereby, dental conditions that pose a risk for immediate acutization or systemic spreading should be eliminated prior to onset of induction therapy. The oral examination for this current study was performed after the patient's appointment for dental clearance. The exclusion criteria were equal as in the previous cross-sectional examination: age below 18 years, a poor general health condition that prohibited oral examination, pregnancy, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis or chronic bowel diseases.

2.3. Acquisition of medical and leukemia related data. The patients' records of all participants were screened, and the following parameters were extracted for analysis:

- (i) Initial blood parameters before therapy onset: C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), activated partial thromboplastin time (aPTT), hemoglobin, hematocrit, and count of erythrocytes, leukocytes, and thrombocytes
- (ii) Course of blood parameters during initial therapy: count of erythrocytes, leukocytes, and thrombocytes at three and seven days after therapy onset
- (iii) Duration of thrombopenia, erythropenia, leukopenia, neutropenia, and fever during initial therapy
- (iv) The highest CRP value during initial therapy period (CRP max)
- (v) The detection of positive microbiological findings in the culture of blood and urine
- (vi) leukemia/therapy related complaints including weakness, tachycardia, vertigo/nausea, and dyspnea
- (vii) death of participants during therapy and the reason why participants died

2.4. Oral Examination. The course of oral examination has been performed once under standardized conditions, as described previously [14]. In brief, dental health assessment included decayed (D), missing (M), and filled (F) teeth index (DMF-T) according to WHO [15]. Based on the presence of carious teeth showing cavitation of the tooth surface, which required dental intervention, dental treatment need was defined. Furthermore, the periodontal status included the periodontal probing depths (PPD), the occurrence of bleeding (Bleeding on probing = BOP), as well as the clinical attachment loss (CAL). According to the periodontal screening index (PSI), the presence of PPD ≥ 3.5 mm in at least two sextants was interpreted as a periodontal treatment need [16]. Furthermore, the periodontal inflamed surface area (PISA), which enables quantification of inflammatory periodontal burden, was assessed [17].

2.5. Statistical Analysis. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows, version 24.0 (SPSS Inc., USA). The samples were tested for normal distribution with the Shapiro-Wilk test. In a comparison of two independent,

normally distributed samples, a *t*-test was used, while nonnormally distributed samples were analyzed with Mann-Whitney *U*-test. Categorized data were analyzed using Fisher's exact tests or chi-square tests, respectively. The significance level was set at $\alpha = 5\%$.

3. Results and Discussion

3.1. Patients, Treatment Need, and PISA. A total of 39 patients suffering from acute leukemia with a mean age of 55.61 ± 17.01 years were included in the current study. A dental treatment need was found for 75% of study participants, while 76% had a need for periodontal treatment. An average PISA of 153.18 ± 158.09 was determined for the patients (Table 1).

3.2. Associations between Treatment Need/PISA and Leukemia Parameters. For dental treatment need, no associations to the initial blood values and the initial therapy outcome parameters were found. Furthermore, the positive microbiological culture in blood and urine was not related to the presence of dental treatment need ($p > 0.05$; Table 2). Patients with periodontal treatment need showed a statistically significant lower thrombocyte count at seven days after therapy onset (43.0 ± 44.5 vs. 131.3 ± 108.5 , $p = 0.03$). Further associations between periodontal treatment need and blood parameters, therapy related factors, and microbiological findings could not be detected ($p > 0.05$; Table 2). Based on the distribution by the median of PISA, participants with a PISA $> 98 \text{ mm}^2$ had a lower erythrocyte count at three days after induction of therapy (3.0 ± 0.5 vs. 3.9 ± 1.5 , $p = 0.01$). Further associations for PISA with blood values or therapy related parameters were not found ($p > 0.05$; Table 3).

3.3. Associations between Treatment Need/PISA and Complaints. For the assessed treatment related complaints, including weakness, tachycardia, vertigo/nausea, and dyspnea, no associations to either dental/periodontal treatment need or to the PISA were detected ($p > 0.05$; Table 4).

3.4. Associations between Treatment Need/PISA and Mortality. From the 39 included patients receiving induction chemotherapy, 6 patients died within the observational period. Half of them ($n = 3$) died because of the cancerous disease itself, while the cause of death for two other patients was an infection. The presence of dental or periodontal treatment need as well as the PISA was not associated with the mortality of participants ($p > 0.05$; Table 4).

4. Discussion

4.1. Summary of the Main Results. Despite a previous dental clearance, dental and periodontal treatment need of the examined patients with acute leukemia was high. No substantial associations of dental/periodontal treatment need as well as PISA with initial blood parameters, outcome

parameters of initial therapy, complaints of the patients, microbiological findings, and mortality were found.

4.2. Comparison with Available Literature. Due to severe immunosuppression because of the underlying disease as well as its therapy, patients with acute leukemia are at increased risk for severe infections [3]. In this respect, bacteraemia from different sources are an important concern. Oral diseases, especially periodontal inflammation, are associated with both growth of bacteria with high pathological potential and increased permeability of inflamed epithelial surface [18]. These factors enable a large amount of bacteria to enter the blood circulation, even during daily routine procedures like chewing or oral hygiene measures [19, 20]. High prevalence of gingivitis/periodontitis was concluded to be an independent risk factor for infectious complications during chemotherapy [21]. Furthermore, dental interventions, especially oral surgery during chemotherapy, can cause serious consequences like bleeding complications [7]. Accordingly, dental rehabilitation prior to induction chemotherapy is recommended to avoid both infectious complications and the necessity of dental interventions during therapy [5, 6]. This is also supported by a survey of dental clinicians, which prioritize dental rehabilitation before induction therapy [22].

The previous cross-sectional study of this working group found a poor oral health condition in adult patients with untreated acute leukemia and concluded improved dental care to be necessary for these patients [14]. However, it was unclear whether this oral situation would affect the therapy outcome, occurrence of infections, or mortality of the patients. Therefore, the current study retrospectively assessed these parameters. As the first aspect, there were no associations for treatment need (dental and periodontal) and PISA with initial hematological blood parameters. These findings are in line with an examination by Angst et al. [23]. In generally healthy individuals, the reflection of periodontal inflammation in blood values might be comparatively low [24]. Accordingly, this appears to be similar in the group of patients with acute leukemia in the current study. Furthermore, the initial therapy outcome, reflected by the extent and duration of pancytopenia and fever, was examined regarding its associations to the oral parameters. Although two types of significance were detected, the vast majority of examined parameters were found to be unaffected by treatment need and periodontal inflammation. Only one comparable examination is available, showing that poor oral health did not affect the induction outcome in children with acute leukemia [12]. This underlines the assumption that oral condition aside from dental infectious foci might be just a minor influential factor for hematological therapy outcomes. However, considering the literature [17], the patients within the current study were found to suffer from a comparably small PISA. Therefore, this small inflammatory burden might blur an effect on systemic factors and therapy outcomes.

A parameter of high clinical importance and relevance is the occurrence of infectious complications during induction

TABLE 1: Patients' characteristics including age, gender, and treatment need, as well as PISA.

		Leukemia (<i>n</i> = 39)
Gender (<i>n</i> = 39)	Male <i>n</i> (%)	19 (49)
	Female <i>n</i> (%)	20 (51)
Age in years (<i>n</i> = 39) <i>mv</i> ± <i>sd</i> (median)		55.61 ± 17.01 (57)
Form of leukemia	Acute myeloid leukemia (AML)	26 (67)
	Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	13 (33)
Dental treatment need (<i>n</i> = 39)	Yes	29 (75)
	No	10 (25)
Periodontal treatment need (<i>n</i> = 34)	Yes	25 (74)
	No	9 (26)
PISA (<i>n</i> = 34) <i>mv</i> ± <i>sd</i> (median)		153.18 ± 158.09 (98)

mv: mean value, *sd*: standard deviation, PISA: periodontal inflamed surface area.

TABLE 2: Initial blood parameters and therapeutic process depending on dental as well as periodontal treatment need.

Parameter		Periodontal treatment need			Dental treatment need		
		Yes (<i>n</i> = 25)	No (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> value	Yes (<i>n</i> = 29)	No (<i>n</i> = 10)	<i>p</i> value
Initial blood parameters							
CRP (mg/l)		41.9 ± 41.7	21.1 ± 17.6	0.48	40.3 ± 39.7	46.8 ± 90.7	0.21
LDH (U/l)		642.6 ± 679.9	795.8 ± 1116.9	0.73	723.2 ± 870.4	597.8 ± 438.5	0.71
aPTT (sec)		28.4 ± 6.5	28.6 ± 2.7	0.90	29.1 ± 6.8	28.0 ± 3.6	0.58
Hemoglobin (g/dl)		9.8 ± 1.3	10.7 ± 2.3	0.29	10.1 ± 1.6	10.0 ± 1.6	0.95
Hematocrit (%)		28.6 ± 4.3	31.3 ± 6.8	0.29	29.6 ± 4.9	29.1 ± 5.3	0.78
Initial therapy parameters							
Erythrocytes (10 ³ /μl)	Initial	3.2 ± 0.6	3.5 ± 0.9	0.51	3.4 ± 0.7	3.2 ± 0.6	0.31
	3 days	3.4 ± 1.2	2.5 ± 1.7	0.85	3.1 ± 0.9	4.0 ± 1.9	0.14
	7 days	2.9 ± 0.5	2.4 ± 1.6	0.21	3.1 ± 1.0	2.9 ± 0.7	0.33
Thrombocytes (10 ³ /μl)	Initial	66.4 ± 69.1	153.4 ± 136.9	0.07	67.7 ± 76.0	145.4 ± 133.6	0.12
	3 days	59.5 ± 52.8	147.4 ± 135.4	0.19	68.0 ± 77.7	118.3 ± 110.2	0.63
	7 days	43.0 ± 44.5	131.3 ± 108.5	0.03	53.2 ± 67.1	83.3 ± 83.6	0.50
Leukocytes (10 ³ /μl)	Initial	18.4 ± 35.7	35.3 ± 59.7	0.31	25.2 ± 46.3	15.3 ± 24.1	0.50
	3 days	14.4 ± 27.6	31.1 ± 65.5	0.77	19.9 ± 41.2	19.2 ± 41.0	0.89
	7 days	6.9 ± 15.3	10.8 ± 12.1	0.07	8.3 ± 15.6	2.7 ± 3.2	0.82
CRP (mg/l) max		155.0 ± 95.1	102.4 ± 97.4	0.23	149.7 ± 88.4	198.2 ± 145.0	0.39
Duration of erythropenia in days		38.6 ± 22.6	28.7 ± 22.4	0.33	38.0 ± 21.4	40.0 ± 31.5	0.83
Duration of thrombopenia in days		31.7 ± 19.4	23.1 ± 16.9	0.28	29.6 ± 17.7	29.3 ± 23.0	0.97
Duration of leukopenia in days		26.8 ± 18.9	15.1 ± 11.1	0.09	23.5 ± 17.4	25.6 ± 18.2	0.59
Duration of neutropenia in days		15.9 ± 16.7	6.4 ± 7.9	0.11	13.6 ± 15.4	16.9 ± 15.3	0.49
Duration of fever in days		13.0 ± 13.0	9.3 ± 9.7	0.45	9.1 ± 7.8	25.8 ± 22.5	0.06
Positive microbiological findings	Blood	12/20 (60%)	2/5 (40%)	0.62	13/23 (57%)	5/6 (83%)	0.36
	Urine	13/21 (62%)	0/3 (0%)	0.08	9/20 (45%)	6/7 (86%)	0.09

CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenase, aPTT: activated Partial Thromboplastin Time, significant results are highlighted in bold ($p < 0.05$).

therapy. A decision analysis model concluded that 318 out of every 1000 patients suffer from an infectious complication, of which 68 infections would be caused by oral source [10]. The occurrence of bacteraemia caused by oral diseases in leukemic patients undergoing chemotherapy is controversially discussed [11, 23]. On the one hand, periodontal diseases were found to be associated with an increased risk of infectious complications [21]. On the other hand, bacteraemia was not found to be associated with oral health in another study [11]. The current study was not able to find any evidence for associations between treatment need as well as periodontal inflammation and positive bacterial findings in blood or urine. Thereby, a real causative relationship appears difficult to assess.

The probably most important aspect seems to be the influence of oral health on the mortality of the patients. The above-mentioned analysis model assumes the possibility of additionally avoiding the death of 18 out of every 10000 patients by dental rehabilitation prior to chemotherapy [10]. This supports the recommendation of a dental clearance before therapy from the position paper of the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [5]. However, an increased risk during dental intervention caused by the immunosuppression and risk for bleeding must be considered before induction therapy as well [6]. The current pilot study was not

TABLE 3: Initial blood parameters and therapeutic process depending on PISA.

Parameter		PISA		<i>p</i> value
		>98 mm ² (<i>n</i> = 17)	≤98 mm ² (<i>n</i> = 17)	
Initial blood parameters				
CRP (mg/l)		35.4 ± 40.8	38.9 ± 36.6	0.53
LDH (U/l)		610.3 ± 789.3	760.9 ± 817.6	0.18
aPTT (sec)		29.5 ± 2.4	27.6 ± 7.5	0.13
Hemoglobin (g/dl)		9.5 ± 1.3	10.5 ± 2.0	0.06
Hematocrit (%)		27.8 ± 3.6	30.8 ± 6.0	0.09
Initial therapy parameters				
Erythrocytes (10 ³ /μl)	Initial	3.1 ± 0.5	3.5 ± 0.8	0.13
	3 days	3.0 ± 0.5	3.9 ± 1.5	0.01
	7 days	2.9 ± 0.4	3.4 ± 1.0	0.25
Thrombocytes (10 ³ /μl)	Initial	73.4 ± 76.3	104.8 ± 115.1	0.72
	3 days	61.1 ± 50.6	101.6 ± 111.7	0.56
	7 days	42.0 ± 34.7	79.3 ± 90.5	0.31
Leukocytes (10 ³ /μl)	Initial	13.2 ± 28.7	32.5 ± 52.9	0.34
	3 days	14.0 ± 31.0	22.6 ± 46.2	0.72
	7 days	8.5 ± 18.6	6.9 ± 9.7	0.31
CRP (mg/l) max		135.2 ± 101.6	153.0 ± 93.2	0.61
Duration of erythropenia in days		30.6 ± 19.7	43.1 ± 24.5	0.09
Duration of thrombopenia in days		28.6 ± 19.2	31.2 ± 19.3	0.70
Duration of leukopenia in days		26.6 ± 20.7	21.6 ± 14.6	0.65
Duration of neutropenia in days		16.3 ± 18.3	11.1 ± 11.8	0.47
Duration of fever in days		8.9 ± 8.1	15.4 ± 15.1	0.17
Positive microbiological findings	Blood	7/14 (50%)	7/11 (64%)	0.69
	Urine	7/14 (50%)	6/10 (60%)	0.70

CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenase, aPTT: activated Partial Thromboplastin Time, significant results are highlighted in bold (*p* < 0.05).

TABLE 4: Therapy associated complaints and mortality depending on treatment need and PISA.

Parameter		Weakness	Tachycardia	Vertigo/ nausea	Dyspnea	Deceased		Reason for death		
						Yes	No	Cancer	Infection	Others
Dental treatment need	Yes	14/19 (48%)	9/29 (31%)	12/29 (41%)	7/29 (24%)	5/29 (17%)	24/29 (83%)	2	2	1
	No	3/8 (38%)	1/8 (13%)	4/8 (50%)	1/8 (13%)	1/10 (10%)	9/10 (90%)	1	0	0
	<i>p</i> value	0.70	0.40	0.71	0.66	0.99		—		
Periodontal treatment need	Yes	13/25 (52%)	6/25 (24%)	11/25 (44%)	6/25 (24%)	5/25 (20%)	20/25 (80%)	3	1	1
	No	3/8 (38%)	3/8 (38%)	2/8 (25%)	1/8 (13%)	1/9 (11%)	8/9 (89%)	0	1	0
	<i>p</i> value	0.69	0.65	0.43	0.65	0.99		—		
PISA	>98 mm ²	7/17 (41%)	4/17 (24%)	7/17 (41%)	5/17 (29%)	4/17 (24%)	13/17 (76%)	2	1	1
	≤98 mm ²	9/16 (56%)	5/16 (31%)	6/16 (38%)	2/16 (13%)	2/17 (12%)	15/17 (88%)	1	1	0
	<i>p</i> value	0.49	0.71	0.99	0.40	0.66		—		

PISA: periodontal inflamed surface area.

able to detect a relationship between remaining treatment need and periodontal inflammation after dental clearance with mortality. This underlines the occurrence of fatal complications due to oral status being a very rare condition, which might only be detectable in a very large cohort. Thereby, a causative relationship is difficult to assess. Although the dental and periodontal treatment need after dental clearance were not associated with therapy outcome,

its prevalence was high. Therefore, an individualized, patient oriented dental care concept under consideration of the immune status and blood coagulation of patients seems to be the most likely recommendable strategy [6]. Thereby, the implication of prevention-oriented concept after chemotherapy with the aim of preserving teeth, if possible, could be a promising and safe approach [25]. Within this patient-oriented concept, the five core issues mentioned in the

positions paper including prevention of infections, pain control, maintaining oral health, managing oral complications of treatment, and quality of life need to be addressed before, during, and after therapy [5].

Regardless of the missing association between oral conditions and outcome of induction therapy, dental rehabilitation and prevention remain a topic of high practical relevance. Early dental treatment and preventive special care should be applied within an interdisciplinary model. The integration of specialized dentists within oncologic centers might be a promising and helpful approach for the future to improve the dental care situation of patients with acute leukemia.

4.3. Strengths and Limitations. The current clinical study provides a comprehensive assessment of potential associations between dental/periodontal treatment need as well as periodontal inflammation with the initial treatment outcome and occurrence of complications of patients with acute leukemia, which previously underwent a dental clearance. Such data are limited in the literature but of high clinical importance. Nevertheless, there are several limitations to the current study. First, the small sample size is a major limitation. Especially in the subgroups, very small numbers of patients must be mentioned. Thus, the results of this pilot study must be seen as preliminary. Furthermore, design as a retrospective study limits the significance. However, the recruitment of patients with such severe disease is difficult due to their general disease burden. Thereby, based on the low prevalence of oral health related mortality mentioned in the literature [10] a very large cohort and a prospective design would be necessary to draw robust conclusions. Although a previous dental clearance was defined as an inclusion criterion, the content of the dental rehabilitation performed by the patient's dentist and the presence of remaining foci, e.g., by radiographs, was not checked. Accordingly, sufficient dental clearance can only be assumed but cannot be guaranteed. In general, the definition of treatment need as presence of carious lesions or probing depth ≥ 3.5 mm is very strict and might include patients with a very small risk of infections. Moreover, the cut-off for the analysis of PISA needs to be mentioned as a limitation. While the analysis was performed by median to ensure subgroups with a balanced sample size, a more clinical oriented categorization depending on the severity of periodontal diseases might provide other results. Thereby, the new classification of periodontal diseases, with a staging and grading matrix and the differentiation between localized and generalized or stable and unstable periodontal conditions, might be of interest, respectively [26]. However, this would also lead to a very small sample size in the subgroups.

5. Conclusions

Within the limitations of this pilot study, dental and periodontal treatment need, as well as periodontal inflammation, is not associated with the outcome of induction therapy in adult patients with acute leukemia. Accordingly, the

rehabilitation of dental foci prior to chemotherapy appears sufficient to avoid systemic complications. Because of the high prevalence of remaining treatment need after dental clearance, an individualized and prevention-oriented dental treatment concept should be applied after chemotherapy.

Data Availability

No data were used to support this study.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Authors' Contributions

Gerhard Schmalz and Lulzim Tulani contributed equally as first authors.

Acknowledgments

The authors acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and Leipzig University within the program of Open Access Publishing.

References

- [1] L. D. Cripe, "Adult acute leukemia," *Current Problems in Cancer*, vol. 21, no. 1, pp. 1–64, 1997.
- [2] V. A. Upadhyay and A. T. Fathi, "Induction chemotherapy in acute myeloid leukaemia," *Current Opinion in Hematology*, vol. 25, no. 2, pp. 67–74, 2018.
- [3] V. Mulanovich and D. P. Kontoyiannis, "Acute myeloid leukemia and the infectious diseases consultant," *Leukemia & Lymphoma*, vol. 59, no. 6, pp. 1284–1291, 2018.
- [4] J. A. Aas, B. J. Paster, L. N. Stokes, I. Olsen, and F. E. Dewhirst, "Defining the normal bacterial flora of the oral cavity," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 43, no. 11, pp. 5721–5732, 2005.
- [5] S. Elad, J. E. Raber-Durlacher, M. T. Brennan et al., "Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)," *Supportive Care in Cancer*, vol. 23, no. 1, pp. 223–236, 2015.
- [6] C. Zimmermann, M. I. Meurer, L. J. Grando et al., "Dental treatment in patients with leukemia," *Journal of Oncology*, vol. 2015, Article ID 571739, 14 pages, 2015.
- [7] N. M. Demian, J. W. Shum, I. L. Kessel, and A. Eid, "Oral surgery in patients undergoing chemoradiation therapy," *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, vol. 26, no. 2, pp. 193–207, 2014.
- [8] S. Khaled, M. Al Malki, and G. Marcucci, "Acute myeloid leukemia: biologic, prognostic, and therapeutic insights," *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, vol. 30, no. 4, pp. 318–329, 2016.
- [9] W. Stock, "Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia," *Hematology*, vol. 2010, no. 1, pp. 21–29, 2010.
- [10] S. Elad, T. Thierer, M. Bitan, M. Y. Shapira, and C. Meyerowitz, "A decision analysis: the dental management

- of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation," *Oral Oncology*, vol. 44, no. 1, pp. 37–42, 2008.
- [11] A. S. Sultan, Y. Zimering, G. Petruzzello et al., "Oral health status and risk of bacteremia following allogeneic hematopoietic cell transplantation," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 124, no. 3, pp. 253–260, 2017.
 - [12] K. Dholam, S. Gurav, J. Dugad, and S. Banavli, "Correlation of oral health of children with acute leukemia during the induction phase," *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, vol. 35, no. 1, pp. 36–39, 2014.
 - [13] A. E. Gerritsen, P. F. Allen, D. J. Witter, E. M. Bronkhorst, and N. H. Creugers, "Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis," *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 8, no. 1, p. 126, 2010.
 - [14] R. Busjan, J. Hasenkamp, G. Schmalz, R. Haak, L. Trümper, and D. Ziebolz, "Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia," *Clinical Oral Investigations*, vol. 22, no. 1, pp. 411–418, 2018.
 - [15] WHO, *World Health Organization: Oral Health Surveys, Basic Methods*, WHO; Oral Health Unit, Geneva, Switzerland, 4th edition, 1997.
 - [16] A. Diamanti-Kipioti, P. N. Papapanou, A. Moraitaki-Tsami, J. Lindhe, and F. Mitsis, "Comparative estimation of periodontal conditions by means of different index systems," *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 20, no. 9, pp. 656–661, 1993.
 - [17] W. Nesse, F. Abbas, I. Van Der Ploeg, F. K. L. Spijkervet, P. U. Dijkstra, and A. Vissink, "Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden," *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 35, no. 8, pp. 668–673, 2008.
 - [18] M. A. Curtis, "Periodontal microbiology-the lid's off the box Again," *Journal of Dental Research*, vol. 93, no. 9, pp. 840–842, 2014.
 - [19] W. Zhang, C. G. Daly, D. Mitchell, and B. Curtis, "Incidence and magnitude of bacteraemia caused by flossing and by scaling and root planing," *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 40, no. 1, pp. 41–52, 2013.
 - [20] I. Tomás, P. Diz, A. Tobías, C. Scully, and N. Donos, "Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis," *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 39, no. 3, pp. 213–228, 2012.
 - [21] V. Allareddy, S. Prakasam, V. Allareddy et al., "Poor oral health linked with increased risk of infectious complications in adults with leukemia," *Journal of the Massachusetts Dental Society*, vol. 64, no. 64, pp. 38–42, 2015.
 - [22] F. Wong and J. A. Toljanic, "A survey of clinicians: prioritization of dental treatment in leukemia patients prior to chemotherapy," *The International journal of prosthodontics*, vol. 22, no. 3, pp. 303–306, 2009.
 - [23] P. D. M. Angst, D. A. M. Dutra, C. H. C. Moreira, and K. Z. Kantorski, "Periodontal status and its correlation with haematological parameters in patients with leukaemia," *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 39, no. 11, pp. 1003–1010, 2012.
 - [24] B. G. Loos, "Systemic markers of inflammation in periodontitis," *Journal of Periodontology*, vol. 76, no. 11, pp. 2106–2115, 2005.
 - [25] K. Yamagata, K. Onizawa, T. Yanagawa, Y. Hasegawa, H. Kojima, and T. H. Nagasawa, "A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation," *Bone Marrow Transplantation*, vol. 38, no. 3, pp. 237–242, 2006.
 - [26] J. G. Yoshida, G. Armitage, T. Berglundh et al., "A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - introduction and key changes from the 1999 classification," *Journal of Periodontology*, vol. 89, pp. S1–S8, 2018.

3 Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent.

Dental and Periodontal Treatment Need after Dental Clearance Is Not Associated with the Outcome of Induction Therapy in Patients with Acute Leukemia: Results of a Retrospective Pilot Study

eingereicht von: Lulzim Tulani

angefertigt an der: Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie,
Universitätsklinikum Leipzig

betreut von: Prof. Dr. Dirk Ziebolz, M. Sc.

eingereicht im: März 2021

Patienten mit einer akuten Leukämie haben ein erhöhtes Risiko, systemische Infektionen zu erleiden. In diesem Zusammenhang spielt die Bakteriämie unterschiedlicher Herkunft eine entscheidende Rolle. Orale Erkrankungen, insbesondere parodontale Entzündungen, stehen im Zusammenhang mit potenziell pathogenen Bakterien und einer gesteigerten Permeabilität der entzündeten Epitheloberfläche. Grundsätzlich wird vor der Induktionstherapie bei Patienten mit diagnostizierter (akuter) Leukämie empfohlen, dentale Rehabilitationen durchzuführen.

Das Ziel dieser retrospektiven Pilotstudie war es, festzustellen, ob ein zahnärztlicher Behandlungsbedarf und die parodontal entzündete Oberfläche (PISA), nach einer zuvor durchgeführten „Fokussanierung“, einen Einfluss auf das Ergebnis und den Verlauf einer Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie haben.

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung zwischen Januar 2015 und April 2015 wurden in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen Patienten mit akuter Leukämie zur Induktionstherapie in eine klinische Studie eingeschlossen und zahnärztlich untersucht. Die orale Untersuchung wurde einmalig unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und umfasste folgende Parameter: einen zahnärztlichen Befund mit Erfassung kariöser (D-T), fehlender (M-T) und gefüllter (F-T) Zähne (gesamtheitlich DMF-T-Index) sowie einen Parodontalstatus mit

Erhebung der parodontalen Sondierungstiefe (ST), dem Auftreten von Blutungen auf Sondieren (BOP) sowie dem klinischen Attachmentverlust (AV). Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden aus den erhobenen klinischen Befunden der zahnärztliche Behandlungsbedarf (dental: kariöse Läsionen, parodontal: Vorhandensein von $ST \geq 3,5$ mm in mindestens zwei Sextanten) sowie die *Periodontal inflamed surface area* (PISA) ermittelt. Zudem wurden medizinische und leukämiebezogene Daten aus den Patientenakten aller Teilnehmer retrospektiv erfasst: a) Anzahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten vor und nach Therapiebeginn; b) Dauer der Thrombopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und des Fiebers während der Erstbehandlung; c) Nachweis positiver mikrobiologischer Befunde in der Blut- und Urinkultur; d) leukämie- bzw. therapiebedingte Beschwerden wie Schwäche, Tachykardie, Schwindel und Dyspnoe; e) Tod der Teilnehmer während der Therapie und der Grund, warum die Teilnehmer gestorben sind.

Die erfassten Patientendaten wurden mit SPSS für Windows (SPSS Inc., USA) analysiert. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Für normal verteilte Daten wurde ein t-Test verwendet, während nicht normal verteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert wurden. Mit Fishers-exact-Tests und Chi-square-Tests wurden kategorisierte Daten analysiert.

In die vorliegende retrospektive Querschnittstudie konnten insgesamt 39 Patienten mit akuter Leukämie im mittleren Alter von $55,61 \pm 17,01$ Jahren einbezogen werden. Bei 75 % der Studienteilnehmer wurde ein gesamtheitlicher zahnärztlicher Behandlungsbedarf (dental und parodontal) festgestellt, während 76 % davon einen parodontalen Behandlungsbedarf aufwiesen. Die durchschnittliche PISA betrug $153,18 \pm 158,09$ mm². Für den zahnärztlichen Behandlungsbedarf wurden keine signifikanten Assoziationen zu den Anfangsblutwerten und den -therapieparametern gefunden ($p > 0,05$). Darüber hinaus waren positive mikrobiologische Kulturen in Blut und Urin nicht mit dem Vorhandensein eines dentalen / parodontalen Behandlungsbedarfes verbunden ($p > 0,05$). Patienten mit parodontalem Behandlungsbedarf zeigten eine statistisch signifikant niedrigere Thrombozytenzahl ($43,0 \pm 44,5$ vs. $131,3 \pm 108,5$, $p = 0,03$). Weitere Zusammenhänge zwischen parodontaler Behandlungsbedürftigkeit und weiteren Blutparametern, therapiebezogenen Faktoren sowie mikrobiologischen Befunden konnten nicht festgestellt werden ($p > 0,05$). Basierend auf der Verteilung durch die mediane PISA hatten Teilnehmer mit einer PISA > 98 mm² drei Tage nach Einleitung der Therapie

eine signifikant geringere Erythrozytenzahl ($3,0 \pm 0,5$ vs. $3,9 \pm 1,5$, $p = 0,01$). Andere Assoziationen wurden für PISA nicht gefunden ($p > 0,05$).

Für die bewerteten behandlungsbezogenen Beschwerden, einschließlich Schwäche, Tachykardie, Schwindel / Nausea und Dyspnoe, wurden keine Assoziationen zum zahnärztlichen Behandlungsbedarf oder zur PISA festgestellt ($p > 0,05$). Von den 39 eingeschlossenen Patienten, die eine Induktionstherapie erhielten, starben sechs Patienten innerhalb der Beobachtungszeit. Die Hälfte von ihnen ($n = 3$) starb an der Krebserkrankung selbst, während der Grund für zwei weitere von ihnen eine Infektion war. Das Vorhandensein von zahnärztlichem Behandlungsbedarf sowie die PISA waren nicht mit der Sterblichkeit der Teilnehmer verbunden ($p > 0,05$).

Schlussfolgernd zeigt diese retrospektive Pilotstudie, dass der Bedarf an zahnärztlichen Behandlungen (dental / parodontal) als auch die parodontale Entzündungslast (PISA) nach einer „*Fokussanierung*“ nicht mit dem klinischen Verlauf der Induktionstherapie bei erwachsenen Patienten mit akuter Leukämie zusammenhängt. Um eine Bakteriämie oralen Ursprungs zu vermeiden, sollte dennoch vor einer Chemotherapie eine zahnärztliche Voruntersuchung stattfinden. Demnach erscheint die akute dentale und parodontale Behandlung („*Fokussanierung*“) vor der Chemotherapie als ausreichend, um systemische Komplikationen zu vermeiden. Nach der Chemotherapie sollten die verschobenen zahnärztlichen Behandlungen, u. a. eine systematische Parodontitistherapie, mit einem individuell ausgearbeiteten Behandlungskonzept durchgeführt werden. Grundsätzlich scheint das Vorgehen - zunächst: „*Fokussanierung*“, nachfolgend: bedarfsgerechte Therapie und Prävention - adäquat.

Weitere Studien mit prospektivem Verlauf sind erforderlich.

4 Ausblick

Trotz einiger wesentlicher Limitationen erlaubt die vorliegende retrospektive Studie eine erste Bewertung potenzieller Verbindungen zwischen dem dentalen und parodontalen Behandlungsbedarf sowie PISA mit dem anfänglichen Behandlungsergebnis und dem Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit akuter Leukämie in der Induktionstherapie. Insgesamt war der Anteil der Patienten, die eine dentale oder parodontale Behandlung benötigten, hoch – trotz vorangegangener indikationsbezogener „*Fokussanierung*“. Jedoch lagen in der vorliegenden Studie, vermutlich auch aufgrund der geringen Fallzahl, keine wesentlichen Zusammenhänge zwischen dentalem und parodontalem Behandlungsbedarf sowie PISA und initialen Blutparametern, klinischen Outcome-Parametern, Beschwerden der Patienten, mikrobiologischen Befunden sowie der Mortalität vor. Unabhängig vom möglichen Effekt auf den leukämischen Outcome nach der Induktionstherapie ist eine entsprechende präventionsorientierte Therapie durchzuführen, um langfristige Mundgesundheit, Funktionalität und Lebensqualität sicherzustellen.⁶ Die oralen Manifestationen, z. B. Blutung und Schwellung der Gingiva, sind gewöhnlich die ersten Symptome einer Leukämie. Sie werden von Patienten häufig fehlinterpretiert und der mangelhaften Mundhygiene zugeschrieben.³⁴ Es ist darauf hinzuweisen, dass Zahnärzte für die Einleitung der Diagnose bei 33 % der AML-Patienten verantwortlich sind.⁶³ Der Zahnarzt spielt daher eine wesentliche Rolle bei der Frühdiagnose der Leukämie.³⁴ Aus diesem Grund sollten orale Manifestationen der Leukämie bekannt sein und erkannt werden, sodass frühzeitig eine Überweisung an einen Spezialisten zur weiterführenden Diagnostik erfolgen kann.

Die Integration spezialisierter Zahnärzte in onkologischen Zentren könnte ein vielversprechender und hilfreicher Ansatz für die Zukunft sein, um eine sofortige zahnärztliche Untersuchung der aufgenommenen Krebspatienten durchführen zu können. Vor allem ist dies für Patienten mit akuter Leukämie von Bedeutung, da die Chemotherapie ohne Verzögerung beginnen sollte.

5 Literaturverzeichnis

1. Cripe LD. Adult acute leukemia. *Current Problems in Cancer*. 1997; 21(1): 1–64.
2. Upadhyayand VA, Fathi AT. Induction chemotherapy in acute myeloid leukaemia. *Current Opinion in Hematology*. 2018; 25(2): 67–74.
3. Mulanovich V, Kontoyiannis DP. Acute myeloid leukemia and the infectious diseases consultant. *Leukemia & Lymphoma*. 2018; 59(6): 1284–1291.
4. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J of ClinMicrobiology*. 2005; 43(11): 5721–5732.
5. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennanetal MT. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stemcelltransplantation recipients: apposition paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Supportive Care in Cancer*. 2015; 23(1): 223–236.
6. Zimmermann C, Meurer CM, Grando LJ, Del Moral JAG, da Silva Rath IB, Tavares SS. Dental treatment in patients with leukemia. *J of Oncology*. 2015; Article ID 571739: 14.
7. Demian NM, Shum JW, Kessel IL, Eid A. Oral surgery in patients undergoing chemoradiation therapy. *Oral and Maxillofacial Surgery Clin of N America*. 2014; 26(2): 193–207.
8. Khaled S, Al Malki M, Marcucci M. Acute myeloid leukemia: biologic, prognostic, and therapeutic insights. *Oncology*. 2016; 30(4): 318–329.
9. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2010; 1: 21–29.
10. Elad S, Thierer T, Bitan M, Shapira MY, Meyerowitz C. A decision analysis: the dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Oncology*. 2008; 44(1): 37–42.
11. Wong F, Toljanic JA. A survey of clinicians: prioritization of dental treatment in leukemia patients prior to chemotherapy. *Int JProsthodont*. 2009; 22(3): 303–6.
12. Sultan AS, Zimering Y, Petruzzello G, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ, Ho VT, Sonis ST, Woo SB, Marty FM, Treister NS. Oral health status and risk of bacteremia following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Path and Oral Radiology*. 2017; 124(3): 253–260.
13. Dholam K, Gurav S, Dugad J, Banavli S. Correlation of oral health of children with acute leukemia during the induction phase. *Indian J of Med and Paediatric Oncology*. 2014; 35(1): 36–39.
14. Gerritsen AE, Allen PF, Witter DJ, Bronkhorst EM, Creugers NH. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1): 126.
15. Hasan S, Khan NI, Reddy LB. Leukemic gingival enlargement: Report of a rare case with review of literature. *Int J App Basic Med*. 2015; 5: 65–7.
16. Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. *Aust Dent J*. 2003; 48(3): 195–197. doi: 10.1111/j.1834-7819.2003.tb00032.x

17. Swerdlow SH. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for research on cancer; 2008. World health organization classification of tumours.
18. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield C. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937–951. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html (besucht am 12.11.2020)
20. Deutsche Krebsgesellschaft. <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie/definition-und-haeufigkeit.html> (besucht am 12.11.2020)
21. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *Engl J Med*. 1999; 341(14): 1051–1062. doi: 10.1056/NEJM199909303411407.
22. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ Sch Dent*. 1997; 39(2): 67–70.
23. Deutsche Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie/diagnose.html> (besucht am 05.11.2020)
24. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic / myeloproliferative diseases. *Pathobiology*. 2007; 74(2): 97–114. doi: 10.1159/000101709.
25. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B and Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010; 115(3): 453–474. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
26. Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kern W, Ott MM, Haferlach T. Diagnostik akuter Leukämien: Interaktion phänotypischer und genetischer Methoden [Diagnostics of acute leukemias: interaction of phenotypic and genetic methods]. *Pathologie*. 2012; 33(6): 528–538. doi: 10.1007/s00292-012-1653-1.
27. Deutsche Krebsgesellschaft. <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/chemotherapie.html>. (besucht am 29.10.2020)
28. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, Kantarjian HM and Estey E. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009; 113(1): 28–36. doi: 10.1182/blood-2008-05-157065.
29. Jin LJ, Lamster IB, Greenspan JS, Pitts NB, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis*. 2016; 22(7): 609–619. doi: 10.1111/odi.12428.
30. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000; 28(5): 390–398. doi: 10.1034/j.1600-0528.2000.028005390.x.

31. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.* 1999; 4(1): 1–6.
doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1.
32. Scully C, el-Kabir M, Samaranayake LP. Candida and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994; 5(2): 125–157.
33. Demirer S, Özdemir H, Sencan M, Marakoglu I. Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *Eur J Dent.* 2007; 1(2): 111–114.
34. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ, Fischer Rubira CM, da Silva Santos PS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(3): 911–915. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.911.
35. Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1): 20–31. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.20.
36. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J ClinPeriodontol.* 2018; 45(20): 28–43. doi: 10.1111/jcpe.12938.
37. Bascones A, Bascones J. GINGIVITIS. 2012.
38. Cohen JL. Herpes Zoster. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18; 369(3): 255–63. doi: 10.1056/NEJM cp1302674.
39. Holmstrup P, Axéll T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand.* 1990; 48(1): 57–59. doi: 10.3109/00016359009012734.
40. Ninane J. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. Multicentre Study Group. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994; 13(4): 330–337.
41. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2015; 69(1): 7–17. doi: 10.1111/prd.12104.
42. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and periimplant diseases and conditions – Introduction and keychanges from the 1999 classification. *J ClinPeriodontol.* 2018; 45(20): 1–8. doi: 10.1111/jcpe.12935.
43. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J ClinPeriodontol.* 2018; 45(20): 149–161. doi: 10.1111/jcpe.12945.
44. Checchi L, Montevicchi M, Checchi V, Zappulla F. The Relationship Between Bleeding on Probing and Subgingival Deposits. An Endoscopical Evaluation. *The Open Dent J.* 2009; 3: 154–160.
45. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J ClinPeriodontol.* 2018; 45(20): 219–229. doi: 10.1111/jcpe.12951.
46. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT,

- Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(20): 162–170. doi: 10.1111/jcpe.12946.
47. Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, Schiffner U, Stark H, Zimmer S, Micheelis W. The Fifth German Oral Health Study (Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie, DMS V) – rationale, design, and methods. *BMC Oral Health*. 2014; 14: 161. doi: 10.1186/1472-6831-14-161.
 48. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8): 668–673. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x.
 49. Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF. Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol*. 2005; 76(5): 749–759. doi: 10.1902/jop.2005.76.5.749.
 50. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol*. 2000. 1997; 14(1): 9–11. doi: 10.1902/jop.2005.76.5.749.
 51. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko R, Pilger E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*. 2005; 149(6): 1050–1054. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.059.
 52. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol*. 1992; 63(4): 322–331. doi: 10.1902/jop.1992.63.4s.322.
 53. Leira Y, Martín-Lancharro P, Blanco J. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. *Acta Odontol Scand*. 2018; 76(3): 195–198. doi: 10.1080/00016357.2017.1401659.
 54. Diamanti-Kipioti A, Papapanou PN, Moraitaki-Tsami A, Lindhe J, Mitsis F. Comparative estimation of periodontal conditions by means of different index systems. *J Clin Periodontol*. 1993; 20(9): 656–661. doi: 10.1111/j.1600-051x.1993.tb00711.x.
 55. Park SY, Ahn S, Lee JT, Yun PY, Lee YJ, Lee JY, Song YW, Chang YS, Lee HJ. Periodontal inflamed surface area as a novel numerical variable describing periodontal conditions. *J Periodontal Implant Sci*. 2017; 47(5): 328–338. doi:10.5051/jpis.2017.47.5.328
 56. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011; 22: 97–114. doi: 10.1159/000325151.
 57. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007; 369: 51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2.
 58. Featherstone JD. The continuum of dental caries – evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res*. 2004; C39–C42. doi: 10.1177/154405910408301s08.

59. Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent.* 2011; 35(3): 319–323. doi:10.17796/jcpd.35.3.u5kx28q33m760834.
60. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, Bouchard P, Deinzer R, Dietrich T, Hughes F, Kocher T, Lang NP, Lopez R, Needleman I, Newton T, Nibali L, Pretzl B, Ramseier C, Sanz-Sanchez I, Schlegelhauf U, Suvan JE, Fabrikant E, Fundak A. Principles in prevention of periodontal diseases – Consensus report of group 1 of the 11th European workshop on periodontology on effective prevention of periodontal and periimplant diseases. *J ClinPeriodontol.* 2015; 42(16): 5–11. doi: 10.1111/jcpe.12368.
61. Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontology* 8. 1981; 239–248.
62. Stafford R, Sonis S, Lockhart P, Sonis A. Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1980; 50(2): 134–139.
63. Busjan R, Hasenkamp J, Schmalz G, Haak R, Trümper L, Ziebolz D. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investigations.* 2018; 22(1): 411–418.

6 Wissenschaftliche Präsentation

Dirk Ziebolz, Lulzim Tulani, Rilana Busjan, Tanja Kottmann, Justin Hasenkamp,
Gerhard Schmalz

***Assoziation parodontaler Befunde und Verlauf der Initialtherapie bei akuter
Leukämie***

wissenschaftlicher Kurzvortrag; DGParo-Jahrestagung, Darmstadt 2019

7 Darstellung des eigenen Beitrags

Erklärung über den wissenschaftlichen Beitrag des Promovenden zur Publikation

Name, Vorname: Tulani, Lulzim
Institut: Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Angestrebter Doktorgrad: Dr. med. dent.
Thema der Dissertation: Dental and Periodontal Treatment Need after Dental Clearance Is Not Associated with the Outcome of Induction Therapy in Patients with Acute Leukemia: Results of a Retrospective Pilot Study

Hiermit erkläre ich, dass ich bei der Erstellung und Veröffentlichung der Publikation:

Gerhard Schmalz*, Lulzim Tulani*, Rilana Busjan, Rainer Haak, Tanja Kottmann, Lorenz Trümper, Justin Hasenkamp, Dirk Ziebolz

Dental and Periodontal Treatment Need after Dental Clearance Is Not Associated with the Outcome of Induction Therapy in Patients with Acute Leukemia: Results of a Retrospective Pilot Study

[*geteilte Erstautorenschaft]

folgenden wissenschaftlichen Beitrag geleistet habe:

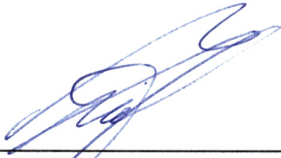
- retrospektive Datenerfassung
- statistische Auswertung unter Supervision
- Interpretation der Ergebnisse
- (Mit-)Erstellung des Manuskripts

Hamburg, 09.03.2021
Ort, Datum


Lulzim Tulani

Hiermit bestätige ich als Mitautor o. g. Publikation die von Herrn Lulzim Tulani abgegebene Erklärung:

Leipzig, 02.02.2021
Ort, Datum


Prof. Dr. Dirk Ziebolz, M. Sc.
(korrespondierender Autor)


Göttingen, 16.02.2021
Ort, Datum


Dr. Justin Hasenkamp

Leipzig, 03.02.21
Ort, Datum


Dr. Gerhard Schmalz

Leipzig, 3.02.21
Ort, Datum


Prof. Dr. Rainer Haak, MME

8 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

09.03.2021

Datum

.....
Unterschrift

9 Lebenslauf

Lulzim Tulani

Persönliche Angaben

Anschrift Ohlsdorfer Str. 80, 22297 Hamburg
Telefon 0176-23566557
E-Mail lulzimtulani@outlook.de

Geburtsdatum 04.11.1990 in Shkoder / Albanien
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig

Schulische Ausbildung und Studium

1997–2005 Grundschule in Shkoder, Albanien
2005–2009 Das Gymnasium und Abschluss „**Abitur**“ in Shkoder / Albanien
10/2009–02/2010 Deutschkurs an der Sprachakademie Hannover
03/2010–02/2011 **Niedersächsisches Studienkolleg**, Leibniz-Universität Hannover
04/2011–06/2016 **Studium der Zahnmedizin**, Georg-August-Universität Göttingen
03/2012 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
09/2013 Zahnärztliche Vorprüfung
06/2016 Staatsexamen und Erhalt der Approbation

Beruflicher Werdegang

09/2016–09/2018 **Assistenz Zahnarzt** in der Zahnarztpraxis Graber-Henschel, Wolfsburg
Seit 10/2018 **Angestellter Zahnarzt** in der Zahnarztpraxis Dr. Goepel, Elmshorn

.....09.03.2021
Datum

.....
Unterschrift



10 Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die die Vollendung dieser Arbeit ermöglicht haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. dent. Dirk Ziebolz bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung zu erstellen. Für die hervorragende Betreuung, für seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanke ich mich herzlich.

Ein besonderer Dank gilt den Mitautoren des Publikationsmanuskripts, die eine unermüdliche Arbeit zur Veröffentlichung dieses Manuskripts beigetragen haben, besonders Herr PD Dr. Gerhard Schmalz für die Endfassung des Manuskripts. Dr. Justin Hasenkamp und dem Team der Hämatologie und Onkologie Göttingen möchte ich für die Unterstützung während der Datenerfassung danken.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Familie für ihre Unterstützung.